

Rituximab と etoposide 内服の併用投与が有効であった 副腎原発悪性リンパ腫の 1 例

徳島赤十字病院 血液科

要 旨

副腎に原発する非ホジキンリンパ腫はまれで、予後が不良な疾患である。最近では rituximab を含む多剤併用化学療法の有効性が示唆されているが、高齢者や重い併存疾患のために強力な化学療法の行えない例もみられる。今回、拡張型心筋症を合併した症例において、rituximab と etoposide 内服の併用投与が有効であった。症例は59歳男性、拡張型心筋症、高血圧の治療中であった。2003年7月中旬、発熱、全身倦怠にて発症。CTで右8cm、左5cm大の副腎腫瘍を認めた。LDH 649, sIL-2R 2180U/mlと上昇していた。ACTH 321pg/ml, cortisol 15.5μg/dlで副腎不全を来していた。針生検によりCD20陽性の非ホジキンリンパ腫と診断した。骨髄浸潤はなかった。心機能はEF32%と不良であり、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法はできなかった。Rituximab 600mg 週1回計8週投与にetoposide 内服(50mg×7日)を第2, 3, 6, 7週に追加した。著明な腫瘍の縮小効果がみられ、8週終了時点では右1×3cm大を残すのみとなった。放射線照射40Gyを追加しCRとなり、以後3年間再発なく経過している。

キーワード：副腎原発悪性リンパ腫、リツキシマブ、エトポシド内服

はじめに

悪性リンパ腫はしばしば副腎への浸潤をきたすが、副腎に原発する悪性リンパ腫は非常にまれである^{1), 4)}。文献的には本邦で約50症例、世界的にも約90症例が報告されている^{1), 2)}。少数例の症例報告がほとんどであるが、通常B細胞性で、高齢の男性に好発し、両側の副腎に巨大な腫瘍がみられること、しばしば副腎不全を伴うこと、予後不良であることなどの特徴を持っている^{1), 6)}。最近では rituximab を加えた化学療法や放射線照射の併用による有効例も報告されるようになってきた³⁾。しかしながら症例のなかには高齢者や performance status の低い症例、重い併存疾患のために強力な化学療法の行えない症例もみられる。当科ではそれらのB細胞性リンパ腫症例に対して、rituximab と etoposide 内服投与を試み、良好な治療成績を得てきた。今回、上記療法が有効であった拡張型心筋症を合併した副腎原発悪性リンパ腫症例を経験した。

症 例

患者：59歳、男性。

主訴：発熱、全身倦怠、右腰背部痛。

既往歴：52歳時より拡張型心筋症、高血圧(1996年)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2003年7月中旬より全身倦怠を自覚。午後になると39℃の発熱がみられるようになり、腰背部の鈍痛も出現したため、かかりつけ医より当院へ紹介され入院した。

入院時現症：身長171cm、体重70kg、体温36.8℃。BP 106/60mmHg、脈拍86/分、整。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸をみとめなかった。表在リンパ節腫脹なし。呼吸音 清、心音 収縮期雑音を聴取。腹部平坦・軟、肝脾を触知しなかった。下腿浮腫はみられなかった。

入院時検査所見(表1)：赤沈は1時間値124mmと促進していた。末梢血ではHb10.0g/dlと貧血を認めた。凝固検査ではフィブリノーゲンが596mg/dlと高値であった。

表1 入院時検査成績

U/A	W.N.L.	Fe	38 $\mu\text{g/dl}$
ESR	124 mm/hr	UIBC	179 $\mu\text{g/dl}$
		ferritin	799 IU/ml
Hb	10.0 g/dl	FBS	104 mg/dl
RBC	$343 \times 10^4 / \mu\text{l}$	CRP	5.9 mg/dl
Ht	32.0 %	$\beta 2\text{MG}$	3.2 $\mu\text{g/ml}$
WBC	6260 $/\mu\text{l}$	sIL-2R	2180 U/ml
stab	0 %		
seg	81.8 %	TP	9.0 g/dl
eosino	4.6 %	Alb	49.2 %
baso	0 %	$\alpha 1\text{-gl}$	4.5 %
mono	4.0 %	$\alpha 2\text{-gl}$	13.6 %
lymph	9.3 %	$\beta\text{-gl}$	9.7 %
Plt	$22.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$\gamma\text{-gl}$	23.0 %
PT	84 %	ACTH	321 pg/ml
APTT	41.4 sec	Ad	<0.01 ng/ml
Fbg	596 mg/dl	NA	0.373 ng/ml
FDP	5 $\mu\text{g/ml}$	cortisol	
		serum	15.5 $\mu\text{g/dl}$
T-bil.	0.5 mg/dl	urine	16.7 $\mu\text{g/L}$
GOT	36 IU/L		23.4 $\mu\text{g/day}$
GPT	24 IU/L	Bone Marrow	
LDH	649 IU/L	NCC	$5.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$
ALP	185 IU/L	Mgk	21 $/\mu\text{l}$
$\gamma\text{-GTP}$	80 IU/L	骨髓浸潤像なし	
CK	44 IU/L		
ALB	3.7 g/dl		
BUN	24 mg/dl		
Cr	1.0 mg/dl	Holter ECG	
UA	7.6 mg/dl	7-14連発のVPCが頻発	
Na	139 mEq/L		
K	4.1 mEq/L	UCG	
Cl	102 mEq/L	EF	32 %
Ca	9.7 mg/dl	diffuse hypokinesis	

生化学ではLDH649IU/L, CRPは5.9mg/dlと増加していた。可溶性インターロイキン2受容体(sIL-2R)は2180U/mlと高値をしめした。 $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2\text{M}$)は3.2 $\mu\text{g/ml}$ と軽度増加していた。フェリチンは799IU/mlと高値であった。総蛋白は9.0g/dlと増加し、 $\alpha 2$ グロブリンが増加していた。M蛋白はみられなかった。骨髓穿刺では明らかな腫瘍浸潤の所見はなかった。内分泌検査ではcortisolは15.5 $\mu\text{g/dl}$ と正常であるものの、ACTHが321pg/mlと著明な高値であり、アドレナリン、ドパミンは低下していることから副腎不全の存在が示唆された。安静時心電図ではVPCがみられ、Holter心電図で7-14連発のVPC多発をみ

とめた。心エコー検査はdiffuse hypokinesisの所見で、EFは32%と著明に低下していた。胸部X線では軽度の心拡大をみとめた。

画像所見：腹部CTで右8cm大、左5cm大の副腎腫瘍を認めた(図1A, B, C)。縦隔や後腹膜のリンパ節腫大はみられなかった。ガリウムシンチでは両側副腎の腫瘍に一致した集積像を認めた(図2)。

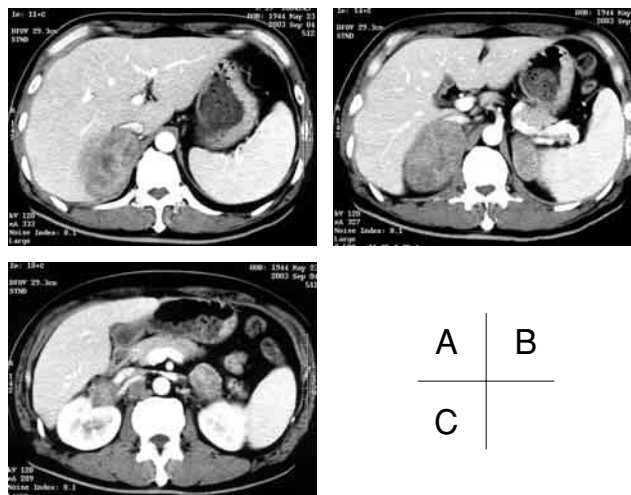


図1 腹部造影CT

右長径8cm大、左5cm大の副腎腫瘍を認めた。

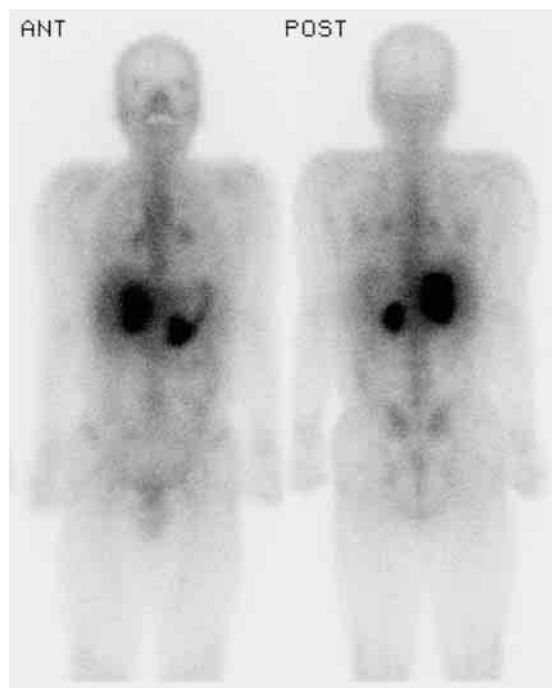


図2 Ga シンチ

副腎の腫瘍部位に一致した強い集積を認めた。

副腎腫瘍生検所見 (図3)：針生検組織では組織の挫滅・壊死所見も多かったが、CD20陽性のB細胞のびまん性増殖をみとめ、非ホジキンリンパ腫 (DLBCL)

と診断された。

臨床経過 (図4、5)：上記の検査結果より臨床病期 IIE の副腎原発非ホジキンリンパ腫 (DLBCL) と診

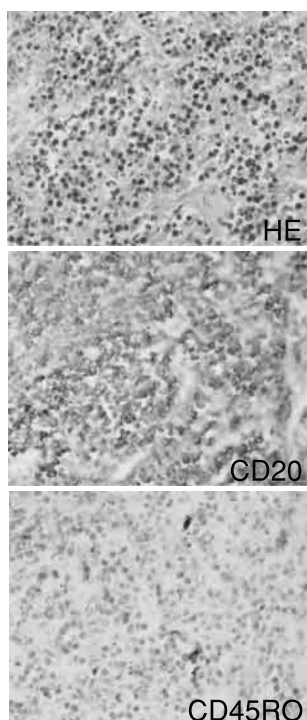


図3 副腎腫瘍生検組織像
針生検により採取した。CD20陽性のB細胞のびまん性増殖をみとめ、非ホジキンリンパ腫と診断した。

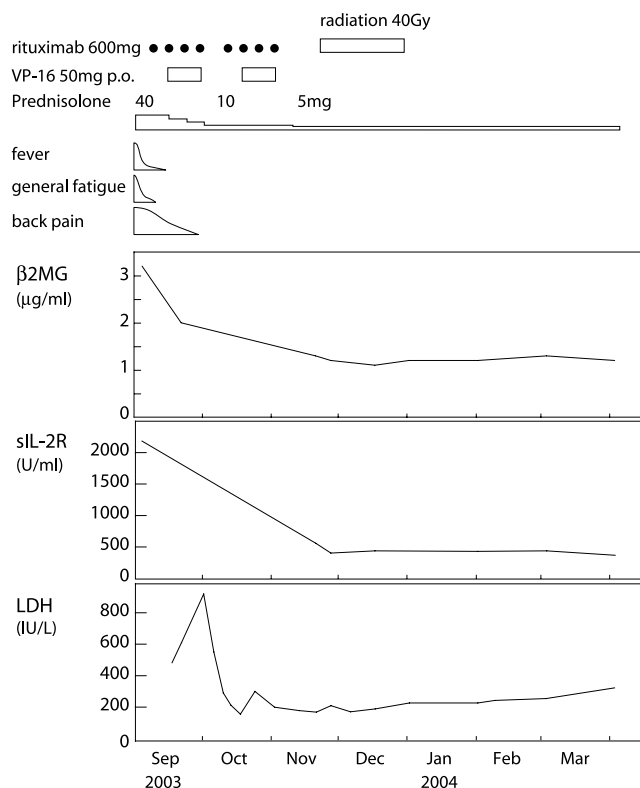


図4 臨床経過

2003/9/4 初診時 2003/10/15 治療4週後 2003/11/17 治療8週後 2004/1/13 4か月 (放射線治療) 後

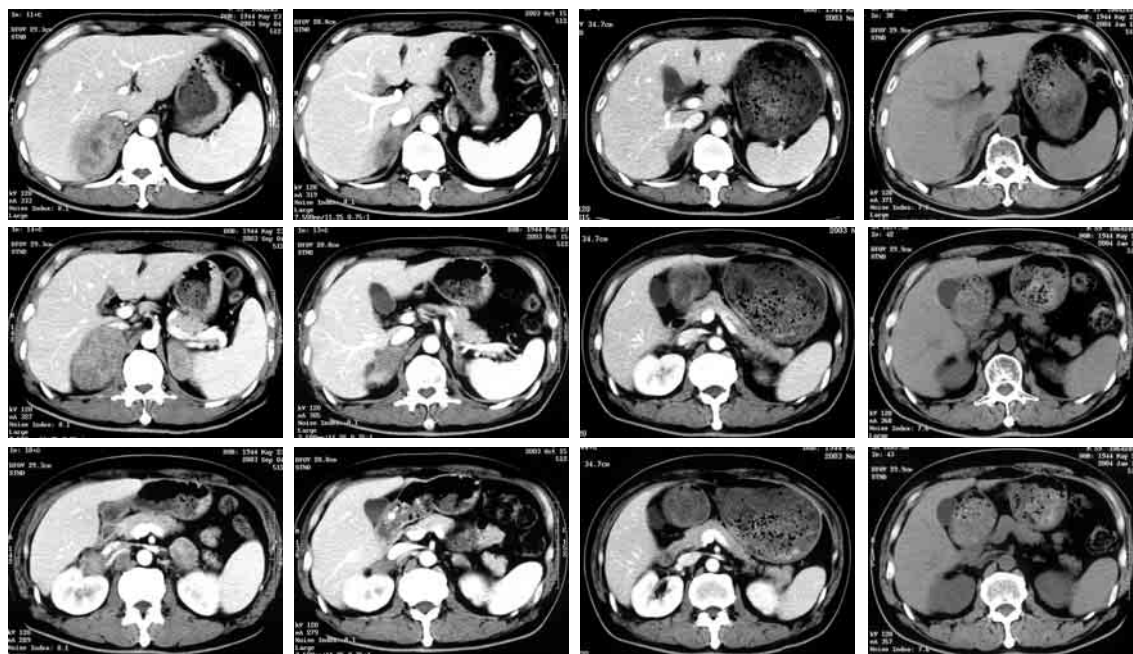


図5 CT所見の推移

断した。本例は心機能が不良であり、アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法は心筋障害により重篤な心不全を来す可能性があるため、施行しないことにした。まずプレドニゾン40mg/日投与より治療を開始した。これにより解熱し、全身倦怠感が軽快した。さらに rituximab を600mg/回、週1回投与を開始し、合計8週にわたる投与を行った。etoposide は50mg/日の内服投与を第2-3週の14日間、および第6-7週の14日間におこなった。粘膜障害や好中球減少等の特記すべき治療関連合併症は特にみられなかった。第4週の治療を終了した時点で、発熱、倦怠、腰背部痛は消失しており、LDHの正常化を認めた。腹部CTでは約50%程度に腫瘍の縮小がみられた。さらに治療を継続し、第8週終了時点では左副腎部の腫瘍は消失し、右側のもの1×3cm大を残すのみとなった。残存部病変にたいしては放射線照射40Gyを追加し、約4ヶ月後の2004年1月にCRとなった。ACTHの高値は引き続いて認められ、副腎不全の改善はなかった。β2-microglobulin および可溶性IL-2レセプター値は正常となった。さらに定期的に通院により経過観察を続けているが、臨床所見、画像診断および可溶性IL-2レセプター等いずれも正常であり、42ヶ月後の2006年11月の時点においてもCRを維持している。

考 察

副腎に原発する節外性悪性リンパ腫はまれであるため、まとめた症例数での報告は少ない。文献報告例をまとめた検討では高齢男性に多く、両側性であること、副腎不全をきたすことなどの臨床的特徴があきらかとなってきた^{1),3)}。組織型はほとんどがびまん性大細胞型(DLBCL)であるが、T細胞性のものやintra-vascular large B cell lymphoma症例の報告もある^{5),7)}。強力な化学療法に対しても治療抵抗性であったものやCHOP療法で長期寛解しているもの、放射線療法の併用が有効であったものなどさまざまな症例報告があるが、標準的な治療法はまだ確立しておらず、文献的には予後不良であると考えられ、本邦の症例をまとめた報告でも1年生存率が25.7%である^{2),3),7),8),9),10)}。最近ではrituximab併用CHOP療法(R-CHOP療法)が奏効した例も報告されはじめており、特に臨床病期I、IIの限局期の症例に対しては当初よりrituximabを組み込んだ化学療法をおこなう

ことの有効性が示唆されるようになった³⁾。

しかしながら日常の診療で遭遇する症例のなかには高齢者やperformance statusの低下した症例、心肺機能などの低下した併存疾患のために強力な多剤併用化学療法の適応とならない症例もみられる。rituximabはin vitroにおいて腫瘍細胞のetoposideに対する感受性を増強させることが知られており¹¹⁾、当科ではこれらのB細胞性リンパ腫症例に対して、rituximab投与とetoposide内服投与の併用療法を試みてきた。実際にrituximab, etoposide内服併用療法は再発・難治症例や高齢者、PSの低い症例にも強い副作用がなく安全に施行が可能で、有効な治療法であった。

今回、拡張型心筋症および重度の心室性不整脈を合併した本症例においても本療法は有効であり、さらに放射線療法を追加することにより長期間の寛解を維持している。予後の不良な副腎原発悪性リンパ腫に対してもrituximab, etoposide内服併用療法は有効であり、重篤な合併疾患をもった症例にも積極的に試みるべきであると思われる。

文 献

- 1) Grigg PA, Connors JM: Primary Adrenal Lymphoma. Clinical Lymphoma 4: 154-160, 2003
- 2) 東海友美, 赤間裕良, 高川真徳, 他: 副腎原発悪性リンパ腫: 症例報告および本邦報告例の文献的検討. 臨床血液 43: 851-856, 2002
- 3) 白尾さや香, 黒田裕行, 木田雅也, 他: 集学的治療が奏効した副腎原発悪性リンパ腫. 臨床血液 47: 204-209, 2006
- 4) Singh D, Kumar L, Sharma A et al: Adrenal Involvement in Non-Hodgkin's Lymphoma: Four Cases and Review of Literature. Leukemia and Lymphoma 45: 789-794, 2004
- 5) Fukushima A, Okada Y, Tanikawa T et al: Primary Bilateral Adrenal Intravascular Large B-cell Lymphoma Associated with Adrenal Failure. Internal Medicine 42: 609-614, 2003
- 6) 野沢佳弘, 阿部正文: 副腎のリンパ腫. 血液・腫瘍科 49 (Suppl. 4): 701-704, 2004
- 7) Kubo M, Koga S, Fujii T et al: Bilateral Adrenal Lymphoma with Neoplastic Angioendotheliosis. Internal Medicine 36: 47-52, 1997

- 8) Kuyama A, Takeuchi M, Munemasa M et al: Successful Treatment of Primary Adrenal Non-Hodgkin's Lymphoma Associated with Adrenal Insufficiency. *Leukemia and Lymphoma* 38 : 203–205, 2000
- 9) Al-Fier FZ, Pantalony D, Shepherd F: Primary Bilateral Adrenal Lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 27 : 543–549, 1997
- 10) Salvatore JR, Ross RS: Primary Bilateral Adrenal Lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 34 : 111–117, 1999
- 11) Demidem A, Lam T, Alas S et al: Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) Monoclonal Antibody Sensitizes A B cell Lymphoma Cell Line to Cell Killing by Cytotoxic Drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 12 : 177–186, 1997

Primary Adrenal Lymphoma Successfully Treated by Rituximab with Oral Etoposide

Keiji OZAKI, Hirokazu MIKI, Michiko ICHIMIYA, Tetsuya GOTO, Osamu FUJINO

Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

Primary adrenal lymphoma (PAL) is a rare extranodal lymphoma and its prognosis has been thought to be unfavorable. Recently, aggressive chemotherapy combined with rituximab can induce complete remission in some cases, but most patients are elderly, and some cases with severe organ disorders are not applicable for intensive therapies. We report here a case with severe dilated cardiomyopathy, successfully treated by rituximab and oral etoposide. A 59-year-old man presented with fever and fatigue in July 2003. He had been treated because of hypertension and dilated cardiomyopathy. CT scan revealed bilateral adrenal masses : right 8 cm, left 5 cm. Serum LDH (649IU/L) and sIL-2R (2180U/ml) were also elevated. ACTH was 321pg/ml, cortisol 15.5µg/dl, adrenal insufficiency was present. A needle biopsy of the mass revealed CD20 positive non-Hodgkin lymphoma. There was no evidence of bone marrow invasion. EF was 32% by echocardiography, anthracyclin containing chemotherapy was not applicable. He was treated with 8 doses of rituximab 600mg weekly, and oral etoposide (50mg/day for seven days on 2,3,6,7th week). Adrenal masses were diminished markedly, only 1×3 cm mass on the right side remained after 8 weeks. The patient achieved CR after addition of irradiation, and has been disease-free for 3 years.

Key words: primary adrenal lymphoma, rituximab, oral etoposide

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 12:48–52, 2007
